

Deficiencia en adhesión leucocitaria tipo I. Presentación de un caso y revisión de la literatura

(Leukocyte adhesion deficiency type I. A case report and literature review)

Armando Quero-Hernández,* Romeo Zárate Aspiros,** Héctor Tenorio Rodríguez***

RESUMEN

La deficiencia en la adhesión leucocitaria es una entidad rara en pediatría, caracterizada por un defecto en la función de los granulocitos, en la adhesión fagocítica, quimiotaxis y la fagocitosis. Se manifiesta por infecciones crónicas y lenta cicatrización de heridas, por lo que ocurre el desprendimiento tardío del cordón umbilical, ausencia de pus en la lesión local: a pesar de la leucocitosis. Aquí se reporta el caso de un lactante de tres meses de edad y se discuten los hallazgos clínicos en el lactante, a la luz de la información accesible sobre esta enfermedad.

Palabras clave: Inmunodeficiencia congénita, infecciones crónicas, leucocitosis.

SUMMARY

The leukocyte adhesion deficiency syndrome is a rare entity characterized by granulocytic functional alterations related to its adhesion, chemotaxis and phagocytosis of opsonized microorganisms. The children have chronic infections diseases and slow scaring of wounded by these reason use to be a late detachment of the umbilical cord, absence of pus in the local lesions: in spite of the leukocytosis. Here is presented a case of an three months age infant discussing the findings in regard to the information in cases reported.

Key words: Congenital immunodeficiency, chronic infections, leucocytosis.

La alteración en la función de los leucocitos puede ser adquirida o heredada y constituye un grupo heterogéneo de síndromes que se caracterizan por alteraciones en las funciones de adhesión, quimiotaxis, degranulación y del metabolismo oxidativo de los leucocitos, expresándose por infecciones crónicas, sobre todo cutáneas, de gravedad variable.¹

La deficiencia en la adhesión leucocitaria (LAD por sus siglas en inglés) se presenta en muy raros casos en pediatría. Se han descrito dos tipos: la LAD I; que es de carácter hereditario con un patrón autosómico recesivo, que se caracteriza por una alteración en la función de los granulocitos, sobre todo en la adhesión fagocítica, quimiotaxis y la fagocitosis de microorganismos opsonizados con el C3bi; lo que se atribuye a una mutación en el gen para CD 18, de la subunidad B de las integrinas B₂.

Por otro lado, en la LAD II ocurre una alteración en la adhesión leucocitaria, pero ésta es mediada por selectinas.^{2,3} En ambas enfermedades los enfermos tienen procesos

infecciosos crónicos: sobre todo periodontitis, gingivitis y retardo en la cicatrización de heridas. Un hecho clínico relevante es el desprendimiento tardío del cordón umbilical, con ausencia de pus en las lesiones a pesar de tener leucocitosis.⁴ En la fase aguda de la infección puede haber: onfalitis, abscesos cutáneos, abscesos perirrectales y sepsis, y los gérmenes identificados en los casos descritos son: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, klebsiellas, especies de *Candida* y de *aspergillus*.²

El diagnóstico se hace por sospecha clínica: cuando un lactante o escolar manifiesta infecciones recurrentes, asociadas con leucocitosis persistente, con neutrofilia (absoluta). La deficiencia en la adhesión leucocitaria se reconoce mediante el estudio por citometría de flujo.^{2,3,5} Las reacciones de hipersensibilidad tardía son normales y la mayoría de estos casos conservan su capacidad para sintetizar anticuerpos específicos.

El tratamiento de la LAD depende de la gravedad de la deficiencia leucocitaria. La forma moderada permite una sobrevida prolongada, con medidas generales y buen empleo de antibióticos: de acuerdo al germe o gérmenes identificados. Sin embargo, cuando la enfermedad es severa, el riesgo de complicaciones e infecciones graves es alto y desde muy temprana edad. En general, el tratamiento es

* Hemato-Oncología Pediátrica.

** Jefe del Servicio de Pediatría.

***Pediatra, práctica privada.

Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Oaxaca, México.

de soporte y se considera razonable el empleo profiláctico antimicrobiano.^{6,7} En este reporte se informa de un caso clínico con deficiencia de la función leucocitaria y se hace una revisión de informes hechos acerca de este tema.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una lactante de 3 meses de edad que ingresa al Servicio de Urgencias con diagnóstico de onfalitis. No se informa de antecedentes heredofamiliares de importancia, ni de consanguinidad. El motivo de ingreso fue onfalitis y celulitis periumbilical que se iniciaron a las dos semanas de vida: con eritema, aumento del volumen del área periumbilical y retardo en la caída del cordón umbilical (que ocurrió a los 21 días de vida).

Se le encontró en buen estado general, con peso de 5 kg y talla 56 cm; temperatura de 38 °C. El abdomen con hiperemia periumbilical, y un área nodular y fluctuante; la palpación era dolorosa, con escasa secreción purulenta: de un material blanco- amarillento y fétido (Figuras 1 y 2).

La biometría hemática (Bh) a su ingreso, con leucocitosis de 80,000/mm³ y bandas de 9%; neutrófilos con granulaciones tóxicas, sin más anomalías morfológicas en el frotis de sangre periférica. Durante su evolución, los leucocitos estuvieron entre 50,000 a 70,000/mm³ con neutrofilia absoluta y bandemia.

Los hemocultivos tomados durante su estancia hospitalaria fueron negativos y el cultivo de la secreción umbilical positivo a *Pseudomonas aeruginosa*. A su ingreso el manejo antimicrobiano se hizo con cefalotina, amikacina y después con ceftazidima. La aspiración de médula ósea reportó: celularidad aumentada con la serie eritroide disminuida, serie megacariocítica normal y granulocítica aumentada, en distintas etapas de maduración. La citometría de flujo, con anticuerpos monoclonales anti CD11b/CD18, mostró ausencia de integrinas B₂ en toda la población leucocitaria (Figura 3).

La evolución clínica fue insidiosa. El reporte ultrasonográfico mostró la persistencia del uraco; fue sometida a intervención quirúrgica encontrando únicamente proceso infeccioso de tejidos blandos en la región periumbilical: con escasa secreción. Se continuó manejo con antimicrobianos, evolucionando hacia la mejoría, de tal manera que su estancia hospitalaria fue de 27 días; a su egreso hospitalario persistía con leucocitosis de 75,000/mm³ y neutrofilia absoluta de 63,000/mm³.

DISCUSIÓN

En el proceso de la respuesta inflamatoria se ven involucrados una serie compleja de eventos que incluyen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y exudado de proteínas plasmáticas. De manera simultánea y con la parti-

cipación de componentes del complemento, interleucinas, mediadores lipídicos, citocinas, como la interleucina-8, contribuyen a la migración de células inflamatorias al sitio de la lesión.⁴ Para la eliminación de microorganismos, los polymorfonucleares (PMN) y otros leucocitos, tienen la capacidad de adherirse a la superficie endotelial y atravesarla, al igual que a la matriz extracelular para llegar al sitio de infección o del tejido lesionado. Esta extravasación leucocitaria depende de una acción coordinada de moléculas de adhesión que se expresan en la superficie leucocitaria y la integrina básicamente la familia de integrinas.^{9,10} Las integrinas representan a una gran familia de proteínas de adhesión que se unen de manera no covalente con cadenas alfa o beta de heterodímeros glicosilados (selectinas), y las subfamilias pueden ser clasificadas de acuerdo a la subunidad beta. Se reconocen actualmente 8 integrinas leucocitarias, y de ellas la B₂ es la que juega un papel principal en la adhesión leucocitaria, así como en el reconocimiento de microorganismos



Figura 1. Lactante con celulitis periumbilical y dehiscencia de herida posterior a drenaje de escaso material purulento.



Figura 2. Lactante, 12 días después de antibioticoterapia, durante este lapso de tiempo, con mínima secreción.

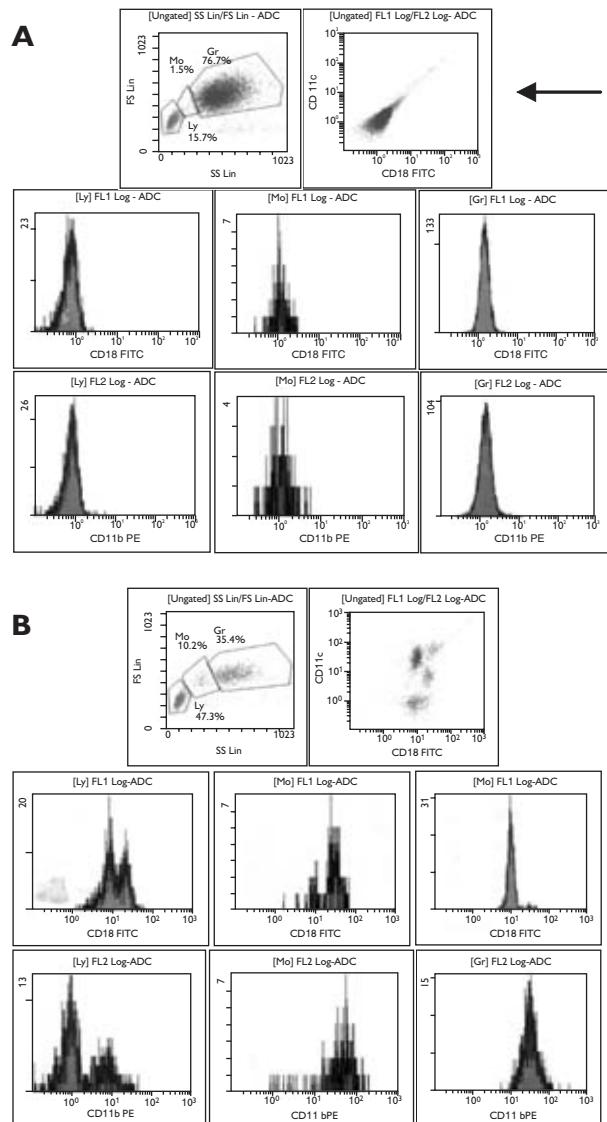


Figura 3. A. sangre caso problema. B sangre control. Los neutrófilos del paciente fueron analizados con citometría de flujo para búsqueda de expresión de CD11/CD18. En el dispersograma de la izquierda se aprecia la granulocitosis del paciente y en el dispersograma adyacente (flecha delgada) se aprecia la ausencia de marcaje para los anticuerpos monoclonales anti CD11/CD18, comparado también con el control negativo (dispersogramas del lado derecho). En el histograma del paciente no se expresa el CD11b, sugiriendo tener la forma severa de la deficiencia en la función de adhesión leucocitaria.

oponizados en el fragmento C3bi. Hay tres diferentes integrinas β_2 leucocitarias, cada una de ellas tiene en común una subunidad Beta de 95 kd, también designada CD18, que se unen con distintas subunidades alfa y son: CD11a/CD18 (LAF-1), CD11b/CD18 (Mac-1) y CD11c/CD18 (p150/95).^{2,4} La integrina LAF-1, se localiza en todas las células

leucocitarias Mac-1 y p150/95 y son indispensables para la migración de granulocitos, monocitos, macrófagos, algunos linfocitos activados y linfocitos grandes granulares.

La función de adhesión del PMN inicia un tanto al azar, pero magnificada por alteración del flujo sanguíneo local, que permitirá el “enrolamiento” de los leucocitos a la superficie endotelial del sistema venoso poscapilar adyacente al sitio inflamado. Las células endoteliales son activadas por histamina, trombina y por otras moléculas inflamatorias; como resultado expresarán selectinas en la membrana endotelial, que permitirán una adherencia de baja afinidad y transitoria entre los PMN y las células endoteliales.¹¹ La adherencia firme la ejercen las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2, ICAM 3), a través de los receptores de integrinas leucocitarias, localizadas tanto en las células endoteliales, como en todos los leucocitos. Además, fragmentos del complemento que se localizan en la superficie del endotelio inflamado pueden funcionar como sitios de fijación de integrinas.¹² Después ocurre la migración transendotelial (diapédesis) y finalmente la migración subendotelial, pasos que requieren un gradiente quimiotáctico que dirija la migración leucocitaria y que además facilitarán la degranulación de las vesículas secretoras y la liberación de enzimas digestivas. En estas diversas fases de la “cascada de la adhesión” intervienen elementos leucocitarios (integrinas); del endotelio: VCAM1, PECAM, E-selectina; y componentes tisulares (IL-1, IL-8, histamina, leucotrienos, FNT gamma y FNT alfa).^{11,12} Una alteración en cualquier sitio de este proceso secuencial de eventos, dará por resultado un defecto de la emigración leucocitaria.

Por lo tanto, la regulación de la función endotelial y de las moléculas de adhesión leucocitaria involucra cambios cuantitativos en la expresión de su superficie y cualitativos en su capacidad de fijación. La lesión predominante es la alteración cuantitativa de la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, aunque se han reportado casos de alteraciones cualitativas de las moléculas de adhesión.

La incidencia de la deficiencia en la adhesión leucocitaria se desconoce, existen únicamente reportes de casos, y en nuestro país, al parecer sólo hay un caso descrito en la literatura.¹³ En los pacientes con LAD, quienes han sido evaluados a nivel molecular, se han identificado niveles disminuidos o ausentes de la subunidad B (CD18) o estructuralmente anormales, todos mostraron mutaciones en el gen para β_2 y que están localizados en el cromosoma 21q22.3.⁴

Están consideradas dos expresiones sindromáticas de esta entidad: la denominada LAD tipo I, en donde la expresión de las tres integrinas β_2 están ausentes o disminuidas. El grado de deficiencia condicionará la severidad de la enfermedad. Cuando la expresión de la integrina β_2 está ausente o su expresión en la superficie leucocitaria es menor de 0.3%, se considera como forma grave y los pacientes por

lo general fallecen en el primer año de vida; sin embargo, quienes presentan la expresión de B_2 en el rango de 2.5% a 12%, tienen un fenotipo moderado, así pueden desarrollar procesos infecciosos recurrentes, de leves a moderados, con mejor pronóstico.^{2,4} Se han reportado variantes de LAD I, en donde la expresión estructural de CD11/CD18 son normales, pero la activación de los leucocitos no resulta en activación del complejo CD11/CD18 y presentan deficiencia en la capacidad de adhesión.^{10,14}

La LAD tipo II es un desorden congénito en la adhesión de los neutrófilos. Similar en su presentación clínica a la LAD I, estos dos síndromes difieren en sus bases moleculares y defectos en la adhesión. La LAD tipo II se caracteriza por una deficiencia en un glicoconjungado que contiene fucosa (Sialyl-Lewis X), que es un ligando para diversas selectinas (E, P, L). Múltiples estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado que la interacción de adhesión inicial entre los leucocitos y el endotelio, manifestado por su "enrolamiento" es mediado primariamente por receptores de selectinas y ligandos glicoconjungados.¹⁴ Por ello, defectos en la adhesión mediada por selectinas, puede dar por resultado alteración de la migración de los neutrófilos al sitio de inflamación. Clínicamente se presentan con neutrofilia, infecciones bacterianas recurrentes, disminución de la motilidad de los neutrófilos *in vitro* y defectos de la emigración *in vivo*.^{3,4,14}

Recientemente se ha reconocido un defecto de activación de integrinas, ahora denominado LAD III, pacientes que además de presentar alteraciones en la cascada de la adhesión leucocitaria, tienen alteraciones en la agregación plaquetaria. Estos pacientes sufren de infecciones bacterianas recurrentes y tendencia hemorragípara severa.¹⁵ El diagnóstico de LAD puede sospecharse por infecciones bacterianas recurrentes, sobre todo cutáneas, periodontitis, retardo en la cicatrización de heridas y por el desprendimiento del cordón umbilical, ausencia de la formación de material purulento, a pesar de la neutrofilia importante que presentan.^{2,3}

El diagnóstico se establece por citometría de flujo de sangre periférica, midiendo la expresión de las integrinas B en la superficie leucocitaria a través de anticuerpos monoclonales específicos.^{2,3,5} Otras pruebas adicionales, sobre todo para diferenciar las variantes de LAD, se sugieren: ensayos de activación de neutrófilos, pruebas de adherencia con histamina y pruebas de migración de neutrófilos.^{5,10} La hiperplasia granulocítica es característica de la médula ósea. A nivel histopatológico, a pesar de la intensa neutrofilia, hay escasez de neutrófilos en la piel inflamada o de tejidos infectados.

El trasplante alogénico de médula ósea es recomendable para quienes cuenten con donadores HLA compatibles. Debido a la pobre respuesta de rechazo al tejido medular transplantado en los pacientes con la forma severa de LAD, parece facilitar el injerto de médula no idéntica, pero depletada en células T.^{6,7} En los últimos años se ha estado evaluando la terapia génica mediante la transferencia de genes de B_2 integrinas por retrovirus.^{4,6,8}

En resumen, este caso reunió las características clínicas del síndrome de deficiencia en la adhesión leucocitaria tipo I: con la cuenta de leucocitos persistentemente elevada, incluso a su egreso del hospital por mejoría clínica. La infección por *Pseudomonas* sin formación de material purulento y el resultado de la citometría de flujo de sangre periférica documentó la forma severa del síndrome de deficiencia en la adhesión leucocitaria. Aunque la LAD es una forma rara de immunodeficiencia congénita, esta enfermedad debe ser considerada cuando existan infecciones bacterianas cutáneas recurrentes en el recién nacido y con retardo en la caída del cordón umbilical y onfalitis además de leucocitosis persistente y sin formación de material purulento.

Referencias

1. Bunting M, Harris ES, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 2000; 9: 30-5.
2. Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Nathan David G, Orkin Stuart H. Editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Saunders 1998: 889-967.
3. Sabatino G, De Martino M, Chiarelli F, Paciocco D, Amerio G. Leucocyte adhesion deficiency disorder in an infant. In *Immunopathol Pharmacol* 1999; 12: 139-42.
4. Boxer LA. Neutrophil disorders: qualitative abnormalities of the neutrophil. In: Beutler E, Marshall A, Lichtman B, Coller S, Kipps TJ. Ed. *Hematology*. 5th ed. New York: Mc Graw- Hill 1995: 828-44.
5. Phillips ML, Schwartz BR, Etzioni A, Bayer R, Ochs HD, Paulson JC et al. Neutrophil adhesion in leucocyte adhesion deficiency syndrome type 2. *J Clin Invest* 1995; 96: 2898-06.
6. Thomas C, Le Deist F, Cavazzana-Calvo M, Benkerrou M, Haddad E et al. Results of allogenic bone marrow transplantation in patients with leucocyte adhesion deficiency. *Blood* 1995; 86: 1629-35.
7. Mancias C, Infante AJ, Kamani NR. Matched unrelated donor bone marrow transplantation in leucocyte adhesion deficiency. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1261-3.
8. Bauer TR Jr, Hickstein DD. Gene therapy for leucocyte adhesion deficiency. *Curr Opin Mol Ther* 2000; 2: 383-8.
9. Hynes RO, Lander A. Contact and adhesive specificities in the associations, migrations, and targeting of cells and axons. *Cell* 1992; 68: 303-22.
10. Harris ES, Shigeoka A, Li W, Adams R, Prescott S, McIntyre T et al. A novel syndrome of variant leucocyte adhesion deficiency involving defects in adhesion mediated by B_1 and B_2 integrins. *Blood* 2001; 97: 767-76.
11. Lasky LA. Selectins: Interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 1992: 258-64.
12. Timothy M, Carlos, Harlan JM. Leucocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-101.
13. Mogica M, López D, Canseco R, Becerril AM. Síndrome de adhesión leucocitaria deficiente: informe de un caso. *Rev Alerg Mex* 1999; 64: 140-5.
14. Kuijpers T, van Lier R, Hamman D, Buer M, Thring Y, Weening R et al. Leukocyte adhesion deficiency type I (LAD I) variant. *J Clin Invest* 1997; 100: 1721-33.
15. Etzioni A, Alan R. Leukocyte adhesion deficiency III: a group of integrin activation defects in hematopoietic lineage cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 485-90.

Correspondencia:
Dr. Armando Quero-Hernández.
Hemato-Oncología Pediátrica.
Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso,
Av. Porfirio Díaz Núm. 400 Colonia Reforma.
Ciudad de Oaxaca, Oaxaca México. 68050
Tel. 01 95151 53181
E-mail: hgquero95@yahoo.com